《欧洲内分泌学会临床实践指南：妊娠期功能性和无功能性垂体腺瘤》解读

邓臣前[1，2]，班江丽[1]，陈树春 [2*]
1.075000 河北省张家口市，河北北方学院研究生学院
2.050051 河北省石家庄市，河北省人民医院
* 通信作者：陈树春，主任医师，教授；E-mail：guang6701@sina.com

[摘要]垂体腺瘤(Pituitary adenomas, PA)通常引起性腺轴的损害，导致女性患者的生育能力下降。女性妊娠可使垂体增大，而性腺轴的激素分泌也随之发生相应改变。因此，对患有垂体腺瘤的妊娠妇女的规范化管理显得尤为重要。2021 年 8 月，欧洲内分泌学会（The European Society of Endocrinology , ESE）发布了关于妊娠期功能性和无功能性垂体腺瘤的临床指南[1]，该指南从腺瘤的大小、位置和有无内分泌功能方面，描述了从孕前到分娩后诊断和治疗的时机和选择。我们在 ESE 指南的基础上，对该指南进行了解读，总结了该指南的要点，以期结合中国的临床经验及患者特点，为临床医师管理此类患者提供具有实践意义的指导意见。

[关键词]垂体腺瘤;妊娠;治疗;指南建议

Interpretation of ESE Clinical Practice Guideline: functioning and nonfunctioning pituitary adenomas in pregnancy

Deng Chenqian[1，2],Ban Jiangli[1],Chen Shuchun [2*]
1.075000 zhangjiakou， 河北北方学院研究生学院 Hebei north university graduate School
2.050051 Shijiazhaung，Hebei General Hospital

[Abstract] Pituitary adenomas usually cause damage to the gonadal axis, leading to a decrease in fertility in female patients. And pregnancy in women can enlarge the pituitary gland and change hormone secretion of the gonadal axis accordingly. Therefore, the standardized management of pregnant women with pituitary adenomas is particularly important. In August 2021, The European Society of Endocrinology (ESE) published Clinical Practice Guideline on functioning and nonfunctioning pituitary

adenomas in pregnancy, which describe the timing and selection of diagnosis and treatment from preconception to postpartum in terms of size, location, and endocrine function of adenomas. Based on the ESE guidelines, we have interpreted the guidelines and summarized the main points of the guidelines, with a view to providing practical guidance for clinicians to manage such patients based on China's clinical experience and patient characteristics.

[Key words] pituitary adenoma; pregnancy; treat; guidelines recommends

垂体腺瘤（pituitary adenoma, PA）是腺垂体细胞来源的颅内最常见的肿瘤之一，多数为良性，大部分患者可通过手术和（或）药物治疗获得治愈。然而，少部分 PA 在影像学上呈侵袭性生长，进行常规的手术、药物及放射治疗等效果欠佳，常在术后复发或再生长[2]。根据其有无内分泌功能，分为功能性垂体腺瘤(functioning pituitary adenomas, FPA)和无功能性垂体腺瘤(nonfunctioning pituitary adenoma, NFPA)。NFPA 是 PA 的一种常见类型，其患病率高，但进展为 FPA 的患者较少。而 FPA 由于腺垂体激素的高分泌状态以及大腺瘤对周围正常腺垂体的压迫，可导致垂体-性腺轴、甲状腺轴、肾上腺皮质轴、类胰岛素样生长因子-1(insulin 1ike growth factor-1，IGF-1)轴等多个机体重要内分泌轴发生功能亢进或低减，从而导致心脑血管疾病、糖脂代谢紊乱和骨代谢异常等全身多系统的功能障碍，甚至危及生命。因此，ESE 对 PA 一般患者、NFPA 和 FPA 患者三大版块分别提出建议。

表 1. 2021ESE 核心建议

	无功能性腺瘤	泌乳素瘤	肢端肥大症	库欣病
妊娠前	腺瘤位于视交叉附近的患者，可以通过手术降低视交叉受压风险并提高	即使是轻度的高泌乳素血症，也应使用最低的剂量卡麦角林使之正常化，	手术治疗活动性肢端肥大症	不建议处于疾病活动期的患者妊娠

	生育能力	以优化受孕机会		
妊娠期	腺瘤生长的风险较低，无需常规监测	确认妊娠后应停止药物治疗。但巨乳素瘤的患者需要密切监测泌乳素水平	通常情况下无需监测生长激素和/或类胰岛素样生长因子-1，确认妊娠后应停止医疗	其诊断和活动性评估具有挑战性，但昼夜分泌节律仍然存在
分娩后	建议分娩后3～6个月重新进行垂体成像和功能评估	很大比例的患者在分娩后生化指标可得到缓解	常见疾病的活动性反弹	分娩后2～3个月重新评估疾病活动性

1. 一般患者

1.1 妊娠前

此部分主要从生育能力的评估、结局及妊娠前准备等几方面对该指南进行解读。

R.1.1.1 生育能力和妊娠结局评估。

对有妊娠需求的PA女性患者，在妊娠前应进行代谢功能、心血管疾病及垂体功能检查，评估其生育能力和妊娠结局。通常病情趋于稳定的女性可以在内分泌科和产科甚至是多学科医师的专业指导下妊娠。

R.1.1.2 妊娠前准备

对于患FPA（包括垂体大腺瘤、库欣病或肢端肥大症）女性患者，由于其本身分泌的皮质醇、促肾上腺皮质激素、卵泡刺激素、孕激素等激素就较正常女性分泌增多，如果在此期间妊娠会进一步增加这些激素的分泌，从而影响相应的靶器官，加重对机体的损害。对于视交叉附近的腺瘤，应该根据其有无视野损害决定是否手术治疗，手术可使约30%的患者垂体功能得到恢复[3]。当然，手术也会有相应的风险，应在手术前予以充分

考虑。对于 PA 的女性，建议在计划妊娠前 3 个月就开始生长激素替代治疗，并坚持治疗以提高自发受孕的机率[4,5]。

1.2 妊娠期

此部分主要从妊娠 PA 患者的病情监测及随访、妊娠期间的相关检查、应激措施、手术治疗指针及方式等几方面给予建议。

R.1.2.1 病情监测及随访

无论是 FPA 还是 NFPA 的妊娠患者，均应对其病情进行监测，包括血糖、血压等一般情况及体内激素的检测。如妊娠期间出现头痛或视力损害等情况应及时就诊。如无上述情况则可没三个月随诊一次。

R.1.2.2 妊娠期间相关检查

PA 可导致皮质醇、促肾上腺皮质激素等分泌增加，女性在妊娠期间这些激素的分泌也增加。因此，对于妊娠的 PA 患者，体内这些激素的分泌更是猛增迅涨，由此可能带来视力损害、库欣病及肢端肥大症等疾病。因此建议妊娠期的 PA 患者定期眼科随诊。由于放射检查的延迟效应对胎儿的正常发育存在潜在危害，因此不建议妊娠期间行放射性检查，特别是在妊娠的前三个月[6]。

R.1.2.3 应激措施

女性妊娠期常见恶心、呕吐、疲劳等症状，这些症状也是导致肾上腺危象的诱因。因此，出现这类症状时需保持警惕。指南建议对妊娠前女性及其伴侣进行激素应激教育，以防妊娠期出现肾上腺危象时能及时自救，确保孕妇和胎儿的安全[7]。

R.1.2.4 手术治疗指针及方式

由于妊娠期 PA 会进一步增大，可能会侵犯视觉通路、压迫视交叉，导致视力受损。早有研究表明，对于患有垂体大腺瘤的女性，妊娠期间接受手术治疗可降低视野损害的风险[8]。指南建议，有以下情况之一者，建议行手术治疗：①视力、视野、光学相干断层扫描或 MRI 等检查证实 PA 侵犯视觉通路②影像学证实 PA 持续性增大，导致视力进一步恶化，或引起眼肌麻

痹、严重偏头痛③积极内科治疗无效。对于有以上症状的患者，建议在妊娠中期行经蝶腺瘤切除术[9]。

1.3 分娩后

此部分主要从分娩后的护理和母乳喂养两方面提出建议。

R.1.3.1 分娩后护理

对于 PA 患者，分娩后应接受标准的产科护理，密切监测母婴生命安全。研究发现，与正常女性相比，垂体功能减退的女性在分娩时的剖腹产率、胎儿横位和早产率增加[10]。因此，对于此类患者，在确定妊娠后就应告知其上述情况的可能。对于合并高血压和（或）高血糖的患者，还需特别监测新生儿的血糖情况，防止发生新生儿低血糖。对于 ACTH 缺乏的女性，在分娩时建议按应激状态调整激素剂量[7,11-13]。

R.1.3.2 母乳喂养

一般来说，母乳喂养是没有相对禁忌的。如需要进行药物治疗来控制 PA 的大小和疾病活动性，是否进行母乳喂养需要充分考虑。

2.无功能性垂体腺瘤

本指南对于妊娠前诊断为无功能性腺瘤(nonfunctioning pituitary adenoma, NFPA) 的患者提出的建议，同上文妊娠前、妊娠期及分娩后的一般建议。

3.功能性垂体腺瘤

功能性垂体腺瘤(functioning pituitary adenomas, FPA) 由于腺垂体激素的高分泌状态以及大腺瘤对周围正常腺垂体的压迫，对机体产生的危害更大。该指南主要对泌乳素瘤、肢端肥大症和库欣病三大常见疾病提出建议。

3.1 泌乳素瘤

泌乳素瘤在育龄女性中的发生率约为 1/500[14]，泌乳素水平过高通常会引起黄体功能不全、月经稀发甚至闭经，此外，还会破坏胚胎着床所需的激素条件。因此，与女性不孕密切相关。

R.3.1.1 对有生育需求的泌乳素瘤患者，建议首选药物治疗，个别可考虑手术治疗。

对于有生育需求的排卵周期正常的泌乳素瘤患者，不论其泌乳素水平高低，均应通过治疗使其泌乳素水平正常化[15]。在进行治疗时，建议首选多巴胺受体激动剂(dopamine agonist, DA)。当患者接受 DA 治疗后，可立即恢复生育能力，甚至可能在正常月经周期恢复前就怀孕[16]。DA 是目前育龄女性泌乳素瘤的标准方法，由于卡麦角林在耐受性、降低泌乳素水平及缩小肿瘤方面比溴隐亭有更高的疗效[15]，因此建议使用卡麦角林治疗。对于 DA 不耐受或存在抵抗的患者，可选择经蝶腺瘤切除术[14]，但其不如药物治疗有效[17]，并且存在术后复发的风险[16]。

R 3.1.2 药物治疗时长

尽管溴隐亭和卡麦角林的使用与新生儿致畸性增加没有关联，但 DA 可穿过胎盘屏障，建议在确定妊娠后立即停止使用 DA。出现以下两种情况则可继续使用 DA 治疗：腺瘤大小不能控制或停止 DA 治疗后出现症状性肿瘤生长。

R 3.1.3 妊娠期间随访

正常女性在妊娠期泌乳素水平较平常约增加 10 倍，泌乳素瘤的患者在妊娠期间血清泌乳素的波动幅度更大[16]。然而，在一些泌乳素瘤患者中，血清泌乳素水平在妊娠期间并不会进一步增加[18]，泌乳素水平不是评估患者肿瘤最终进展的可靠标志，因此不建议妊娠期间以泌乳素水平来评估病情。对泌乳素瘤患者妊娠期间的随访中很少发现不良结局[19]，且微腺瘤的缓解率高于大腺瘤，生化缓解可能与肿瘤消失同时发生，但小的残余组织也可能持续存在[14]。因此，建议在哺乳期 1-3 个月后重新评估泌乳素瘤的状态，只有在出现肿瘤生长和垂体功能减退等症状和体征时才到内分泌科随诊。对于泌乳素大腺瘤或腺瘤靠近视交叉的患者，建议个体化随访，通过视野、视力测试，光学相干断层扫描和 MRI 检查来评估病情。

R 3.1.4 治疗

如果妊娠期间出现肿瘤生长症状，重新启动 DA 治疗在大多数情况下是有效的，可作为此类患者的首选治疗[19]。如果药物治疗无效，或未治疗的患者突发严重头痛、眼肌麻痹或视野受损等情况，则需手术治疗。

R 3.1.5 母乳喂养

对于泌乳素瘤患者，母乳喂养通常是安全可行的，但对于需要 DA 治疗的大腺瘤患者，是否母乳喂养和停止 DA 治疗均应采取个体化原则，由于 DA 可通过胎盘屏障，建议在服用 DA 期间避免母乳喂养。

3.2 肢端肥大症

肢端肥大症可通过以下机制导致不孕，包括与混合 GH-PRL 分泌腺瘤或垂体柄受压相关的垂体功能低下和高泌乳素血症。此外，过量的 GH/IGF-1 分泌可能直接影响下丘脑促性腺激素释放激素(gonadotropic releasing hormone, GnRH)分泌或诱发多囊卵巢类似疾病的情况。因此，改善这些症状是肢端肥大症患者妊娠的关键。

R 3.2.1 病情评估

与疾病活动性相关的糖耐量受损、糖尿病和高血压等可能在妊娠期间恶化，从而影响胎儿健康。因此，对于有生育需求的患者，建议控制疾病活动性及其并发症。妊娠期间应监测血糖和血压，评估肿瘤质量效应。肢端肥大症的患者在分娩后，经常会出现疾病活动的反弹[20]，因此，建议在分娩后重新评估此类患者的疾病活动性。

R 3.2.2 治疗

对于有生育需求的患者，手术治疗是当前的一线疗法。当肿瘤靠近视交叉或出现视觉损害时，需进行减瘤手术。无论是新诊断患者还是手术治疗后 IGF-1 水平轻度升高的患者，母体的 IGF-1 水平通常在妊娠期间下降，一些患者可能在妊娠的前半期症状得到缓解[21]。再加上症状性肿瘤生长的风险非常低，因此，除需紧急治疗的腺瘤外，允许推迟或停止药物或手术治疗

直至分娩后。对于手术不能完全切除腺瘤的患者，如果有药物治疗的适应症，建议使用生长抑素类似物或卡麦角林等药物治疗，直至确定妊娠。对于上述治疗方法无效的患者，可使用生长激素受体的竞争性抗体（培维索孟）治疗[22]。一旦确定妊娠，则应停止药物治疗。在出现症状性肿瘤增大并伴有视力丧失或神经系统并发症时，建议重新启动药物治疗来控制临床症状。

R 3.2.3 妊娠期病情监测

在正常妊娠期间，由于胎盘会产生生长激素（Growth hormone, GH）变异体，在大多数免疫检测中与垂体 GH 有交叉反应[23]。在正常妊娠的前三个月，母体的 IGF-1 水平下降约 30%，随后又会增加，在妊娠 37 周达到峰值。然而有些情况下观测不到这个峰值[24]。因此不建议在妊娠期测量血清 GH 和 IGF-1 水平来评估病情。对于大腺瘤或靠近视交叉的腺瘤患者，目前尚不清楚妊娠是否会促进腺瘤生长，因此建议此类患者定期眼科随诊，评估是否需要停止生长抑素类似物的治疗[20]。

R 3.2.4 母乳喂养

对于肢端肥大症患者，可以进行母乳喂养，但出于新生儿安全考虑，建议在哺乳期间避免使用生长抑素类似物和生长激素受体的竞争性抗体等药物。

3.3 库欣病

虽然本指南主要侧重于讲 PA 与妊娠，但有研究已经发现不管是肾上腺还是垂体来源的皮质醇增多症均会对母体和胎儿健康造成影响。高皮质醇血症可导致性腺功能减退和不孕，因此库欣病(cushing disease, CD)的患者妊娠是非常罕见的。

R 3.3.1 妊娠评估

由于 CD 会增加母体和胎儿并发症（妊娠糖尿病、高血压或先兆子痫）的发生率[25]，因此不建议 CD 患者妊娠，不管其是何种病因导致的 CD。与治愈的 CD 相比，活动性 CD 患者更有可能早产或剖腹产，且发生上述并发症的机率也更高，胎儿发生死亡、早产、新

生儿感染、低血糖和呼吸窘迫的风险也更高[25,26]。因此不建议处于疾病活动期的女性怀孕。

R 3.3.2 诊断

由于 CD 的一些临床特征（如高血糖、高血压、向心性肥胖、疲劳、皮肤色素沉着、面部多血质和细纹增长）与正常妊娠特征重叠，因此单靠临床特征诊断 CD 是存在难度的。尽管妊娠的 CD 患者有其特有的一些特征，像腹外皮肤紫纹比普通妊娠更宽，颜色更深，皮肤更薄，容易发生自发性骨折和近端肌强直，但这些都需要在尿游离皮质醇(urine free cortisol, UFC)]较正常妊娠增加三倍情况下才能做出诊断[27]。妊娠期间地塞米松对皮质醇的抑制作用是迟钝的，导致假阳性率增加，所以不建议进行过夜地塞米松抑制试验来诊断 CD。在正常妊娠中皮质醇昼夜节律正常存在，深夜唾液皮质醇水平会增加，因此对于妊娠期 CD 有一定的诊断价值[28]。当怀疑患有 CD，而其他化验又不能确诊时，可成为诊断的新方法。在确诊 CD 之后，还应进行定位诊断。可通过大剂量地塞米松实验、垂体 MRI 平扫、肾上腺超声、腹部 MRI 等方法进行定位。由于双侧岩下窦取血会增加静脉血栓形成的可能[29]，因此不建议行此检查来定位诊断。

R 3.3.3 治疗

对于 CD 患者，可采取药物或手术治疗，但在妊娠期间接受治疗的报道相对较少[25]。由于药物治疗对母体和胎儿都存在副作用，因此指南建议 CD 患者妊娠期间应避免使用药物。对于疾病活动期的患者，建议使用低分子肝素抗凝治疗，以降低血栓形成和患者死亡率[30]，并于妊娠中期行手术治疗[25]。当病情无法控制时，建议其终止妊娠。

R 3.3.4 疾病活动性评估

正常妊娠中，与妊娠相关的 HPA 轴激活会在分娩后几天内消失，通常在几周内恢复到妊娠前水平[29]。然而，对于 CD 患者，在分娩后一个多月才能恢复地塞米松对皮质醇的正常抑制作

用，分娩后 3 个月才能观察到皮质类固醇结合球蛋白的升高[31]。因此，对于妊娠的 CD 患者，建议在分娩后 2～3 个月重新评估疾病活动性。

R 3.3.5 母乳喂养

如果母体的一般情况允许，并且没有服用抑制类固醇合成的药物，如帕瑞肽或卡麦角林，可以进行母乳喂养。

总结

PA 不仅给患者带来身体上的危害，还会影响育龄期女性的心理健康。对于 PA 患者，应在初次确诊时就开始评估她们妊娠的机率，制定最佳的治疗方案。在进行病情评估时，应考虑妊娠期间激素的正常生理变化。在整个妊娠期，可能需要调整激素替代治疗的剂量。当使用药物治疗，应考虑每一种治疗方案对孕妇的疗效及安全性。无论健康女性还是 PA 患者在妊娠期间垂体都会增大，特别是在患有大腺瘤或视神经交叉附肿瘤的女性，其视力损害的风险增加，因此在妊娠期需要监测病情，并在必要时进行手术干预。本指南从腺瘤类型、疾病活动性评估、治疗及分娩后能否进行母乳喂养等方面提出了建议，为临床医生在管理妊娠期 PA 患者提供了实用指导。当然，这些数据及证据大都是来源于西方国家，还得结合我国患者的实际情况，为患者提供最佳的治疗方案。

作者贡献：邓臣前负责文章的构思与设计、论文撰写及修订；班江丽负责论文修订；陈树春负责文章的质量控制及审校，对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

1 Luger A, Broersen L H A, Biermasz N R, et al. ESE Clinical Practice Guideline on functioning and nonfunctioning pituitary adenomas in pregnancy[J]. Eur J Endocrinol, 2021, 185(3): G1-G33.

2 中国垂体腺瘤协作组，中华医学会神经外科学分会．中国难治性垂

体腺瘤诊治专家共识(2019)[J]. 中华医学杂志, 2019, 19(99).
3 Lamba N, Noormohamed N, Simjian T, et al. Fertility after transsphenoidal surgery in patients with prolactinomas: A meta-analysis[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2019, 176: 53-60.
4 Correa F A, Bianchi P H M, Franca M M, et al. Successful Pregnancies After Adequate Hormonal Replacement in Patients With Combined Pituitary Hormone Deficiencies[J]. J Endocr Soc, 2017, 1(10): 1322-1330.
5 Albu D, Albu A. Is growth hormone administration essential for in vitro fertilization treatment of female patients with growth hormone deficiency?[J]. Syst Biol Reprod Med, 2019, 65(1): 71-74.
6 Committee Opinion No. 723: Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation[J]. Obstet Gynecol, 2017, 130(4): e210-e216.
7 Anand G, Beuschlein F. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Fertility, pregnancy and lactation in women with adrenal insufficiency[J]. Eur J Endocrinol, 2018, 178(2): R45-R53.
8 Kupersmith M J, Rosenberg C, Kleinberg D. Visual loss in pregnant women with pituitary adenomas[J]. Ann Intern Med, 1994, 121(7): 473-7.
9 Heesen M, Klimek M. Nonobstetric anesthesia during pregnancy[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2016, 29(3): 297-303.
10 Kubler K, Klingmuller D, Gembruch U, et al. High-risk pregnancy management in women with hypopituitarism[J]. J Perinatol, 2009, 29(2): 89-95.
11 Fleseriu M, Hashim I A, Karavitaki N, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(11): 3888-3921.
12 Woodcock T, Barker P, Daniel S, et al. Guidelines for the management of glucocorticoids during the peri-operative period for patients with

adrenal insufficiency: Guidelines from the Association of Anaesthetists, the Royal College of Physicians and the Society for Endocrinology UK[J]. Anaesthesia, 2020, 75(5): 654-663.
13 Bornstein S R, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(2): 364-89.
14 Maiter D. Prolactinoma and pregnancy: From the wish of conception to lactation[J]. Ann Endocrinol (Paris), 2016, 77(2): 128-34.
15 Melmed S, Casanueva F F, Hoffman A R, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(2): 273-88.
16 Molitch M E. Endocrinology in pregnancy: management of the pregnant patient with a prolactinoma[J]. Eur J Endocrinol, 2015, 172(5): R205-13.
17 Zamanipoor Najafabadi A H, Zandbergen I M, De Vries F, et al. Surgery as a Viable Alternative First-Line Treatment for Prolactinoma Patients. A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(3).
18 Divers W A, Jr., Yen S S. Prolactin-producing microadenomas in pregnancy[J]. Obstet Gynecol, 1983, 62(4): 425-9.
19 Karaca Z, Yarman S, Ozbas I, et al. How does pregnancy affect the patients with pituitary adenomas: a study on 113 pregnancies from Turkey[J]. J Endocrinol Invest, 2018, 41(1): 129-141.
20 Kasuki L, Neto L V, Takiya C M, et al. Growth of an aggressive tumor during pregnancy in an acromegalic patient[J]. Endocr J, 2012, 59(4): 313-9.
21 Chanson P, Vialon M, Caron P. An update on clinical care for pregnant women with acromegaly[J]. Expert Rev Endocrinol Metab, 2019, 14(2): 85-96.
22 Van Der Lely A J, Gomez R, Heissler J F, et al. Pregnancy in

acromegaly patients treated with pegvisomant[J]. Endocrine, 2015, 49(3): 769-73.

23 Abucham J, Bronstein M D, Dias M L. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Acromegaly and pregnancy: a contemporary review[J]. Eur J Endocrinol, 2017, 177(1): R1-R12.

24 Jallad R S, Shimon I, Fraenkel M, et al. Outcome of pregnancies in a large cohort of women with acromegaly[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2018, 88(6): 896-907.

25 Caimari F, Valassi E, Garbayo P, et al. Cushing's syndrome and pregnancy outcomes: a systematic review of published cases[J]. Endocrine, 2017, 55(2): 555-563.

26 Bronstein M D, Machado M C, Fragoso M C. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Management of pregnant patients with Cushing's syndrome[J]. Eur J Endocrinol, 2015, 173(2): R85-91.

27 Nieman L K, Biller B M, Findling J W, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(5): 1526-40.

28 Lopes L M, Francisco R P, Galletta M A, et al. Determination of nighttime salivary cortisol during pregnancy: comparison with values in non-pregnancy and Cushing's disease[J]. Pituitary, 2016, 19(1): 30-8.

29 Machado M C, Fragoso M, Bronstein M D. Pregnancy in Patients with Cushing's Syndrome[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2018, 47(2): 441-449.

30 Pivonello R, Isidori A M, De Martino M C, et al. Complications of Cushing's syndrome: state of the art[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2016, 4(7): 611-29.

31 Jung C, Ho J T, Torpy D J, et al. A longitudinal study of plasma and urinary cortisol in pregnancy and postpartum[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(5): 1533-40.